

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



Rec'd PCT/PTO

11 MAR 2005



(43) 国際公開日  
2004年3月25日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/024677 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 259/14, C07D 295/12, 319/06,  
A61K 31/155, 31/357, 31/40, A61P 9/00, 13/12, 43/00

高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo  
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011603

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式  
会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年9月11日 (11.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-266765 2002年9月12日 (12.09.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬  
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番  
1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

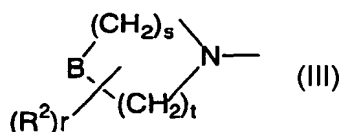
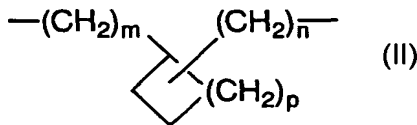
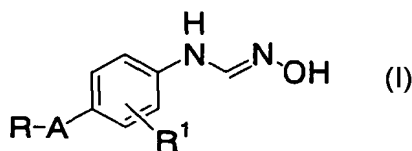
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 正和  
(SATO, Masakazu) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊  
島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会  
社内 Tokyo (JP). 柿沼 浩行 (KAKINUMA, Hiroyuki)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番  
1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 英明  
(AMADA, Hideaki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-HYDROXYFORMAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-ヒドロキシホルムアミジン誘導体

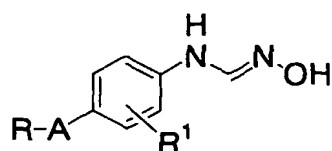


(57) Abstract: An N-hydroxyformamidine derivative represented by the formula (I) wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, or halogeno; A represents C<sub>1-10</sub> alkylene or a group represented by the formula (II) (wherein m, n, and p each is an integer of 0 to 4); and R represents N,N-di(C<sub>1-6</sub> alkyl)amino, dioxanyl, dioxanyl substituted by C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy substituted by C<sub>1-4</sub> alkoxy, or a group represented by the formula (III) (wherein s and t each is an integer of 1 to 4; B represents methylene, oxygen, sulfur, nitrogen, nitrogen substituted by C<sub>1-4</sub> alkyl, nitrogen substituted by phenyl, or nitrogen substituted by benzyl; R<sup>2</sup> represents hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl; and r is an integer of 0 to 2); or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative. Also provided is a medicine having an inhibitory activity against an enzyme producing 20-HETE, which relates to microvascular constrictive or dilative activity, cell proliferative activity, etc. in major organs such as the kidneys and cerebral blood vessels.

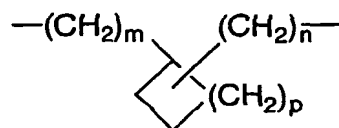


(57) 要約:

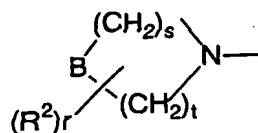
式



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、 $A$ は $C_{1-10}$ アルキレン基又は式



(式中、 $m$ 、 $n$ 及び $p$ は各々0～4の整数を示す。)で表される基を示し、 $R$ は $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換されたジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ基又は式



(式中、 $s$ 及び $t$ は各々1～4の整数を示し、 $B$ はメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換された窒素原子、フェニル基で置換された窒素原子又はベンジル基で置換された窒素原子を示し、 $R^2$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、 $r$ は0～2の整数を示す。)で表される基を示す。)で表される $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

本発明は、腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの産生酵素を阻害する薬剤を提供するものである。

## 明 細 書

## N-ヒドロキシホルムアミジン誘導体

## 技術分野

本発明は、アラキドン酸から生合成される 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) の産生酵素を阻害する N-(4-アルキル置換フェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン誘導体に関する。

## 背景技術

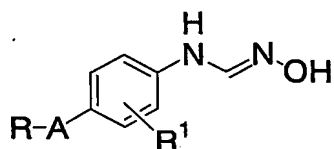
アラキドン酸から産生される生理活性物質として、シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるロイコトリエン類が広く知られている。しかし、近年、チトクローム p 450 属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される 20-HETE が生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある。これまでに 20-HETE は腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている (J. Vascular Research, 第 32 巻, 79 頁, 1995 年, Am. J. Physiol., 第 277 巻, R607 頁, 1999 年, Physiol. Rev., 第 82 巻, 131 頁, 2002 年)。

このような背景の中で、N'-ヒドロキシフェニルホルムアミジン誘導体やカルボン酸誘導体に強い 20-HETE 産生酵素阻害作用 (国際特許公開 W00132164、W001096309、W00168610 号明細書、日本公開特許公報 JP01354658、JP01354646 号明細書) があると報告されている。

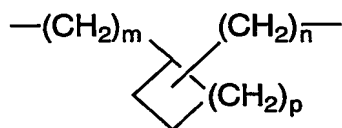
## 発明の開示

本発明は、腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮又は拡張、あるいは細胞増殖惹起等に関与する 20-HETE の産生を阻害する薬剤を提供することを目的としている。

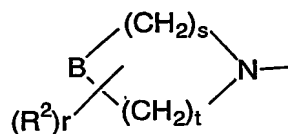
本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な部分構造を有する芳香族化合物、すなわちN-(4-アルキル置換フェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン誘導体が意外にも選択的に20-HETEの産生酵素の阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、Aは $C_{1-10}$ アルキレン基又は式

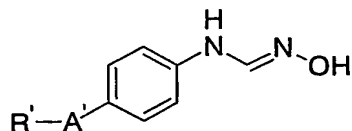


(式中、m、n及びpは各々0～4の整数を示す。)で表される基を示し、RはN、N-ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換されたジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ基又は式



(式中、s及びtは各々1～4の整数を示し、Bはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換された窒素原子、フェニル基で置換された窒素原子又はベンジル基で置換された窒素原子を示し、 $R^2$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、rは0～2の整数を示す。)で表される基を示す。)で表されるN-ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

他の本発明は、下記式



(式中、 $A'$  は  $C_{1-10}$  アルキレン基であり、 $R'$  は  $N,N$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ピロリジニル基、ジオキサニル基、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されたジオキサニル基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ  $C_{1-4}$  アルコキシ基である。) で表される  $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

他の本発明は、 $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

他の本発明は、 $20$ -HETE の産生酵素の阻害剤である  $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体を提供するものである。

他の本発明は、 $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬を提供するものである。

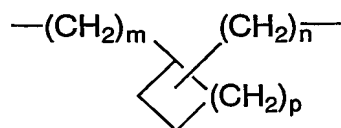
本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、「 $C_{x-y}$ 」とは、その後続く基が  $x \sim y$  個の炭素原子を有することを示す。

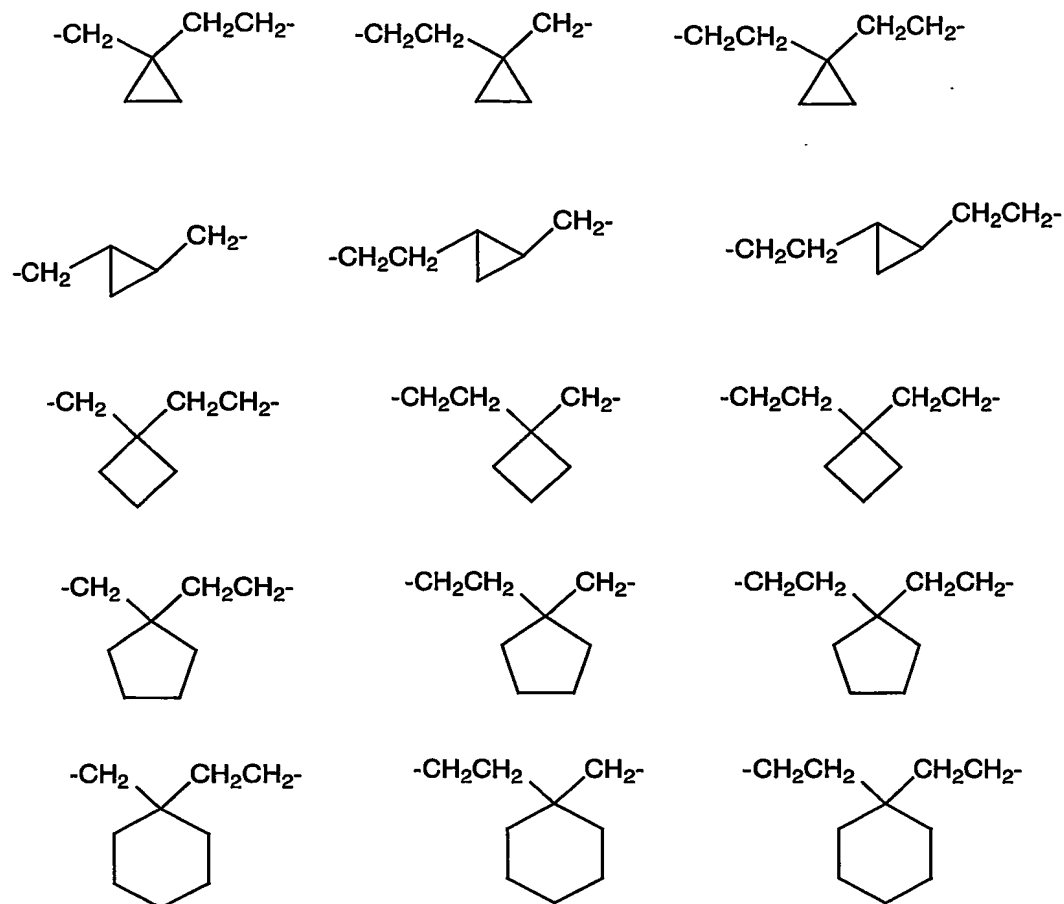
$C_{1-4}$  アルキル基は、炭素原子を  $1 \sim 4$  個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基などが挙げられる。 $C_{1-4}$  アルコキシ基は、炭素原子を  $1 \sim 4$  個有する直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基などが挙げられる。

$N,N$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基としては、 $N,N$ -ジメチルアミノ基、 $N,N$ -ジエチルアミノ基などが挙げられる。

式



で表される基とは  $C_{3-7}$  のシクロアルカンに 2 つのアルキレン基もしくは結合手が結合した基であり、好ましくは  $p$  は  $0 \sim 3$  であり、 $m$  及び  $n$  は  $1 \sim 3$  であり、例えば、下記に示す基などを示す。



ジオキサニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を2個有する飽和六員環（ジオキサン）、好ましくは1,3-ジオキサンの環から水素を除いて誘導される1価の基を意味する。

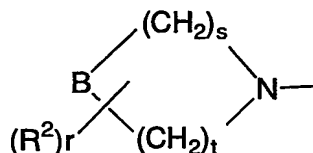
$C_{1-4}$ アルキル基で置換されたジオキサニル基は、その基の環が $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよく、例えば、5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル基などである。

$C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ基は、 $C_{1-4}$ アルコキシ基と $C_{1-4}$ アルコキシ基が複合した形態を有するものである。例えば、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、*n*-ブトキシエトキシ基、イソブトキシエトキシ基などが好ましい。

$C_{1-10}$ アルキレン基は、炭素原子を1~10個有する直鎖状又は分枝状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ヘプチレン基、2,2-ジメチルプロピレン基、3,3-ジメチルプロピレン基、

ヘキシレン基などが挙げられる。中でも、エチレン基、3,3-ジメチルプロピレン基が好ましい。

式

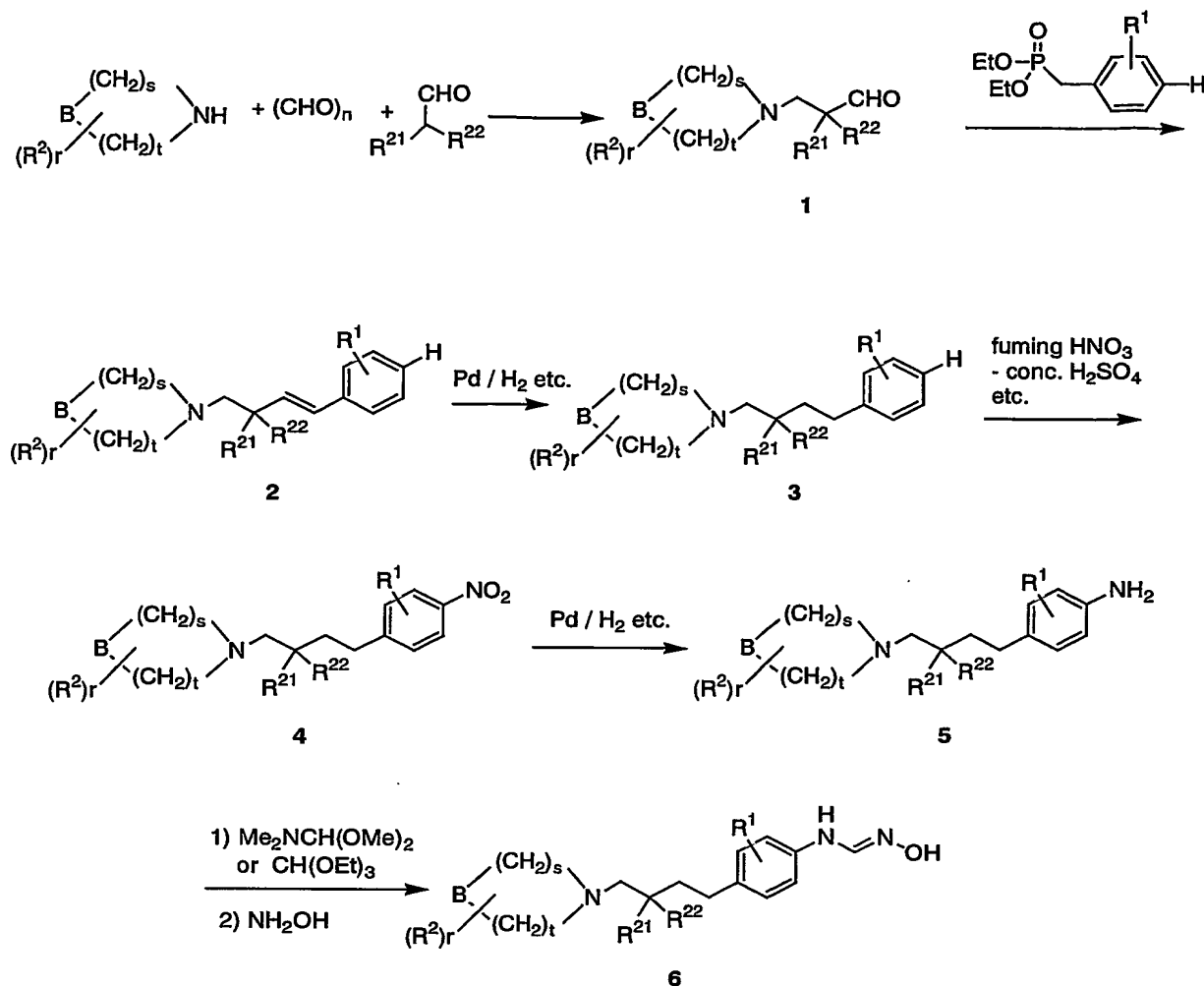


で表される基とは、例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、4-メチルピペラジニン-1-イル基、3,5-ジメチルモルホリノ基などである。

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

#### 製造法1



(式中、B、 $R^1$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $r$ 、 $s$  及び  $t$  は前記と同意義であり、 $R^{21}$  及び  $R^{22}$  は  $C_{1-4}$  アルキル基あるいは両者が一体となって  $C_{3-7}$  シクロアルカン環を形成する。)

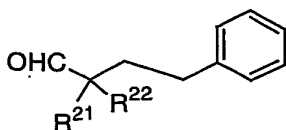
Mannich 反応を利用して合成したアルデヒド **1** とベンジルホスホン酸ジエチル等の Horner-Emons 試薬を、適当な溶媒（テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等）中、適当な塩基（ $n$ -ブチルリチウム、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、 $t$ -ブトキシカリウム等）の存在下、 $-78^\circ C \sim$  室温にて 1 ~ 24 時間反応し、化合物 **2** を製造することができる。次に、化合物 **2** とパラジウム活性炭、水酸化パラジウム等の触媒の存在下、適当な溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、水素雰囲気下で反応し、化合物 **3** を製造することがで



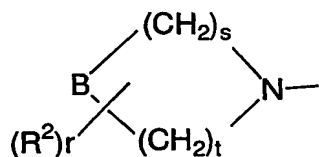
きる。次に、化合物 3 を発煙硝酸－濃硫酸、硝酸カリウム－濃硫酸、又は硝酸 2 アンモニウムセリウム(IV)－濃硫酸、等の条件でニトロ化し、ニトロ誘導体 4 を製造することができる。次に、化合物 4 を適当な溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、還元剤（パラジウム活性炭／水素雰囲気下、パラジウム活性炭／ヒドラジン水和物、パラジウム活性炭／ギ酸アンモニウム、塩化スズ(II) 1 水和物、鉄／塩化アンモニウム、ラネーニッケル／ヒドラジン水和物等、好ましくはパラジウム活性炭／水素雰囲気下）を用いてニトロ基を還元することでアニリン誘導体 5 を製造することができる。

次に、化合物 5 を適当な溶媒中（メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等）、N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールと室温～150℃、好ましくは70℃～100℃で2～72時間反応する。ここで得られる中間体を適当な溶媒中（メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等）、塩化ヒドロキシアンモニウムと処理することによって、本発明化合物 6 を製造することができる。あるいは、化合物 5 をオルト蟻酸トリメチル、オルト蟻酸トリエチル等のオルト蟻酸エステル類と、触媒量の酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいはピリジン塩酸塩等の存在下あるいは非存在下に反応して中間体得る。反応温度は室温～150℃、好ましくは70℃～100℃で、反応時間は2～72時間である。これを単離あるいは単離せずにヒドロキシルアミンと適当な溶媒中（メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等）で処理し、本発明化合物 6 を製造することができる。

また、文献（J Org Chem 第 53 巻、第 3309 項、1988 年）に記載された方法に準じて合成した、式



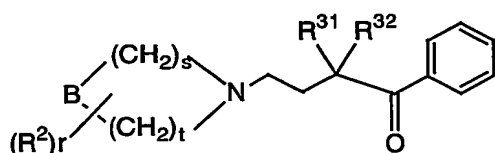
(式中、 $R^{21}$ 及び $R^{22}$ は前記と同意義である。)で示される化合物と式



(式中、B、 $R^2$ 、r、s及びtは前記と同意義である)で示されるアミン類との還元的アルキル化反応によって得た合成中間体3を用いて同様の方法で本発明化合物6を製造することができる。

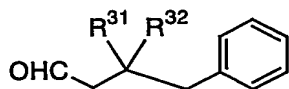
## 製造法2

文献 (Org Letter 第4巻、第1951項、2002年) に記載された方法に準じて合成した式

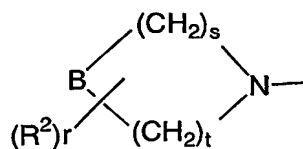


(式中、B、 $R^2$ 、r、s及びtは前記と同意義であり、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ は $C_{1-4}$ アルキル基あるいは両者が一体となって $C_{3-7}$ シクロアルカン環を形成する。)

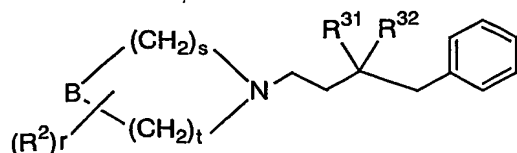
で示される化合物の Wolff-Kishner 反応等による還元もしくは、文献 (Tetrahedron、第46巻、第2111項、1990年) に記載された方法に準じて合成した、式



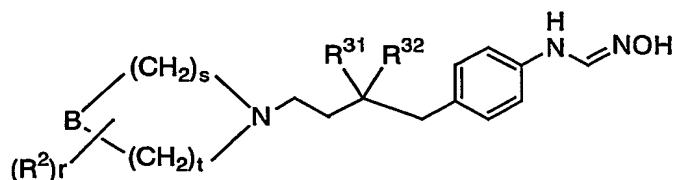
(式中、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ は前記と同意義である。)で示される化合物と式



(式中、B、 $R^2$ 、r、s及びtは前記と同意義である。)で示されるアミン類との還元的アルキル化反応によって得た式

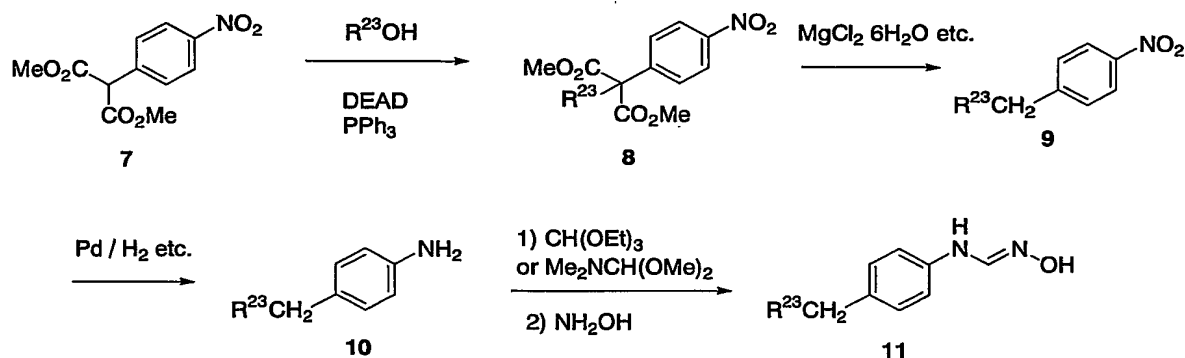


(式中、B、 $R^2$ 、r、s、t、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ は前記と同意義)で示される合成中間体を用いて、製造法1で示した方法を用いて式

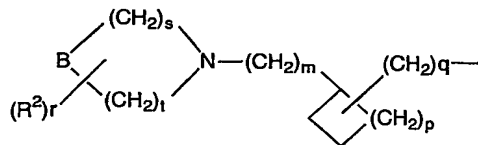


(式中、B、 $R^2$ 、r、s、t、 $R^{31}$ 及び $R^{32}$ は前記と同意義である。)で示される本発明の化合物を合成することができる。

### 製造法3



2-(4-ニトロフェニル) マロニックアシッド ジメチルエステル (7) と式  $R^{23}OH$ ; (式中、 $R^{23}$ は、 $C_{1-4}$ アルコキシ  $C_{1-3}$ アルキル基、N,N-ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ  $C_{1-9}$ アルキル基又は式



(式中、B、 $R^2$ 、r、s、t、m及びpは前記と同意義であり、qは0～3の整数を示す。)で示されるアルコールとを光延反応を利用して縮合し、化合物8を合成することができる (Tetrahedron Lett., 第42巻, 第8395項, 2001年)。次に、化合物8を適当な溶媒 (N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、DMSO- $H_2O$  等) 中、NaClあるいは  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  を作用させ化合物9を合成することができる。反応温度は10

0～150℃、反応時間は5～24時間である(Synthesis, 第12巻, 第1659項, 2000年)。次に、製造法1に記載した同じ方法でニトロ基を還元し、アニリン誘導体10を合成することができる。最後に、製造法1に記載した同じ方法でヒドロキシホルムアミジンを構築し、本発明化合物11を製造することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

##### 実施例1

N-[4-(4-N,N-ジメチルアミノ-3,3-ジメチルブチル)フェニル]-N'-ヒドロキシホルムアミジンの製造

(1)塩酸ジメチルアミン(10.8g, 0.132mol)と2-プロパノール(62ml)の混合物にパラホルムアルデヒド(8.7g)とイソブチルアルデヒド(12ml, 0.132mol)を加えた。反応混合物を加熱還流下、一中夜攪拌した。室温に冷却した後に、反応液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル(100ml×5)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒド(8.4 g)を無色油状物質として得た。

(2)ベンジルホスホン酸ジエチル(7.4g, 0.0325mol)とTHF(32ml)の混合物を-78℃に冷却し、窒素気流下で1.6M n-BuLiのn-ヘキサン溶液(19.4mL, 0.0311mol)を加えた。15分後3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒド(3.5 g, 0.0271mol)のTHF溶液(20 ml)を滴下した。30分攪拌した後に、反応液を室温まで昇温し、水(50ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=96:4)で精製し、(2,2-ジメチル-4-フェニル-3-ブテニル)ジメチルアミン(3.3 g)を無色油状物質として得た。

(3)(2,2-ジメチル-4-フェニル-3-ブテニル)ジメチルアミン(3.0g, 0.015mol)のメタノール溶液に10%パラジウム活性炭(0.3 g)を加え、水素雰囲気下で一中夜攪拌した。不溶物をセライトを通して濾過し、そのろ液を濃縮し、(2,2-ジメチル-4-フェニルブチル)ジメチルアミン(2.9 g)を無色結晶として得た。

(4) (2, 2-ジメチルー 4-フェニルブチル)ジメチルアミン(2.9g, 0.014mol)、濃硫酸(15ml)とクロロホルム(29ml)の混合物に、氷冷下、激しく攪拌しながら発煙硝酸(0.58ml, 0.014 mol)をゆっくり滴下した。10分後、反応液に5M水酸化ナトリウム(90ml)を加え、反応液をpH8.0に調製した。さらに、反応液に水(500ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残査をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=92:8)で精製し、[2, 2-ジメチルー 4-(4-ニトロフェニル)ブチル]ジメチルアミンと[2, 2-ジメチルー 4-(2-ニトロフェニル)ブチル]ジメチルアミンの混合物(10:1; 0.45g)を黄色油状物質として得た。

(4)[2, 2-ジメチルー 4-(4-ニトロフェニル)ブチル]ジメチルアミン(400mg, 1.60mmol)のメタノール溶液に10%パラジウム活性炭(40mg)を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。不溶物をセライトを通して濾過し、そのろ液を濃縮し、4-(4-ジメチルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)アニリン(290mg)を赤色油状物として得た。

次に、4-(4-ジメチルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)アニリン(200mg, 0.908mmol)のメタノール溶液(4ml)にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.48 ml, 3.6mmol)を加え、加熱還流下、一中夜攪拌した。反応液を室温に冷却した後に、塩化ヒドロキシアニモニウム(315 mg, 4.54mmol)を加え、室温で78時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2.5M水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残査をヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、無色粉末状の標題化合物(68 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.87(s, 6H), 1.39-1.45 (m, 2H), 2.08(s, 2H), 2.23(s, 6H), 2.38-2.44(m, 2H), 6.98-7.05 (m, 4H), 7.38(d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 9.73 (s, 1H)

融点 124.0~126.0℃

実施例 2

N-[4-(4-N,N-ジエチルアミノ-3,3-ジメチルブチル)フェニル]-  
-N'-ヒドロキシフォルムアミジンの製造

実施例 1 と同様な方法を用いて標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.86 (s, 6H), 0.93 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.42-1.36 (m, 2H), 2.17 (s, 2H),  
2.39-2.45 (m, 2H), 2.47-3.31 (m, 4H), 6.98-7.05 (m, 4H),  
7.38 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 9.75 (s, 1H)

融点 95.5 ~ 97.5 °C (無色粉末)

実施例 3

N-[4-(4-ピロリジン-1-イル-3,3-ジメチルブチル)フェニル]-  
-N'-ヒドロキシフォルムアミジンの製造

実施例 1 と同様な方法を用いて標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.40-1.46 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H),  
6.98-7.05 (m, 4H), 7.38 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H),  
9.75 (s, 1H)

融点 120.0 ~ 121.5 °C (無色粉末)

実施例 4

N-[4-(4-N,N-ジエチルアミノブチル)フェニル]-N'-ヒドロキシ  
フォルムアミジンの製造

(1) 4-(4-ニトロフェニル)酪酸(1.0g, 4.78mmol)とジエチルアミン(0.699g, 9.56mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液にN-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸(1.37g, 7.17mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(0.969g, 7.17mmol)を加え室温にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、N,N-ジエチル-4-(4-ニトロフェニル)ブチルアミド(1.4 g)を淡黄色油状物質として得た。

N,N-ジエチル-4-(4-ニトロフェニル)ブチルアミド(1.4 g)と THF(14 ml)の混合物に 1 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (9.6 ml)を滴下し、室温にて一昼夜攪拌した。さらに 1 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (7.0 ml)を滴下し、室温にて6時間攪拌した後に、反応液に50%酢酸(3 ml)を加えた。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、ジエチル-[4-(4-ニトロフェニル)ブチル]アミン(1.74 g)を淡黄色油状物質として得た。

(3)ジエチル-[4-(4-ニトロフェニル)ブチル]アミン(1.74 g)のメタノール溶液に10%パラジウム活性炭(0.3 g)を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。不溶物をセライトを通して濾過し、そのろ液を濃縮した。残査をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-(4-ジエチルアミノブチル)-アニリン(998 mg)を油状物質として得た。

(4)4-(4-ジエチルアミノブチル)-アニリン(676 mg, 3.12 mmol)のメタノール溶液(4 ml)にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(0.83 ml, 6.2 mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に、塩化ヒドロキシアニモニウム(433 mg, 6.24 mmol)を加え、室温で90時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回、クロロホルムで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残査をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:95)で精製した。得られた固体を、ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、無色粉末状の標題化合物(314 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

0.92 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 6H), 1.24-1.60 (m, 4H), 2.26-2.45 (m, 8H),  
6.99-7.08 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J = 11.0\text{Hz}$ , 1H),  
9.77 (s, 1H)

融点 110.0~113.0℃

#### 実施例5

N-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]フェニル}-N'-ヒドロキシ

## ホルムアミジンの製造

(1) トリフェニルホスフィン(4.81 g, 18.3 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に、0℃に冷却後、ジエチルアゾジカルボキシレート(40% トルエン溶液; 7.99 g, 18.3 mmol)とジエチレングリコール モノメチルエーテル(2.21 g, 18.4 mmol)を順次加えた。室温まで昇温し、30分間攪拌した。再び0℃に冷却し、2-(4-ニトロフェニル)マロニックアシッド ジメチルエステル(3.10 g, 12.2 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を滴下した。室温まで昇温後、室温で一晩攪拌し、次いで60℃で5.5時間反応させた。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)、次いでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-(4-ニトロフェニル)マロニックアシッド ジメチルエステル(1.80 g)を淡黄色油状物質として得た。

(2) 2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-2-(4-ニトロフェニル)マロニックアシッド ジメチルエステル(1.13 g, 3.2 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(6 ml)溶液に、塩化マグネシウム・6水和物(1.30 g, 6.4 mmol)を加え、150℃で10時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、1-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-4-ニトロベンゼン(0.52 g)を黄色油状物質として得た。

(3) 1-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-4-ニトロベンゼン(0.49 g, 2.1 mmol)のメタノール(10 ml)溶液に、5%パラジウム-活性炭(0.20 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。TLC分析により原料の消失を確認した後に、セライトを用いて不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3~1:1)で精製し、4-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]フェニルアミン(0.38 g)を淡黄色油状物質として得た。

(4) 4-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]フェニルアミン(0.20 g, 0.97



mmol)のメタノール(5 ml)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.24 g, 2.0 mmol)を加え、100℃で4.5時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、ヒドロキシルアミン1塩酸(0.14 g, 1.9 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。さらにヒドロキシルアミン1塩酸(0.067 g, 0.96 mmol)を加え、室温で1.5時間、50℃で5.5時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2)で精製し、標題化合物(0.14 g)を淡緑色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.66–1.78 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.26–3.39 (m, 4H), 3.40–3.51 (m, 4H),  
7.00–7.10 (m, 4H), 7.40 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H),  
9.76 (s, 1H)

#### 実施例6

N-{4-[6-(N,N-ジメチルアミノ)ヘキシル]フェニル}-N'-ヒドロキシホルムアミジンの製造

ジエチレングリコール モノメチルエーテルの代わりに5-(N,N-ジメチルアミノ)ペンタノールを出発原料に用いて実施例5と同様な方法にて標題化合物を合成した。

融点96.0~97.0℃(無色粉末)

#### 実施例7

N-{4-[2-(5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-2-イル)エチル]フェニル}-N'-ヒドロキシホルムアミジンの製造

(1) エチル 4-ニトロシナメート(3.18 g, 14.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 Mトルエン溶液; 14.4 ml, 14.4 mmol)を滴下し、-78℃でそのまま1時間攪拌した。さらに水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 Mトルエン溶液; 28.7 ml, 28.7 mmol)を加え、-78℃で30分間反応させた。反応液に1 M塩酸水溶液を徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～1：3）で精製し、3-（4-ニトロフェニル）プロピル-2-エン-1-オール（2.16 g）を黄色粉末として得た。

融点 124.5～126.0℃

（2）3-（4-ニトロフェニル）プロピル-2-エン-1-オール（0.67 g, 3.8 mmol）のメチレンクロライド（40 ml）溶液に、活性二酸化マンガン（5.01 g）を加え、室温で2時間反応させた。不溶物をセライトで濾過し、不溶物をクロロホルムで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1～3：1）で精製し、3-（4-ニトロフェニル）プロペナル（0.55 g）を淡黄色粉末として得た。

融点 140.0～141.5℃

（3）3-（4-ニトロフェニル）プロペナル（0.51 g, 2.9 mmol）のベンゼン（40 ml）溶液に、p-トルエンスルホン酸 1 水和物（0.059 g, 0.3 mmol）、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール（0.36 g, 3.5 mmol）を加え、還流加熱下、5時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）を加え、酢酸エチル（100 ml）で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1～6：1）で精製し、5,5-ジメチル-2-[2-（4-ニトロフェニル）ビニル]-[1,3]ジオキサン（0.73 g）を無色粉末として得た。

融点 86.5～88.5℃

（4）5,5-ジメチル-2-[2-（4-ニトロフェニル）ビニル]-[1,3]ジオキサン（0.64 g, 2.4 mmol）のメタノール（20 ml）溶液に、5%パラジウム-活性炭（0.26 g）を加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。TLC分析により原料の消失を確認した後に、セライトを用いて不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～2：1）で精製し、4-[2-（5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-2-イル）エチル]フェニルアミン（0.48 g）を無色粉末として得た。

融点 93.5～94.5℃

(5) 4-[2-(5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサネ-2-イル)エチル]フェニルアミン(0.32 g, 1.4 mmol)のメタノール(10 ml)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.33 g, 2.8 mmol)を加え、100℃で4時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、ヒドロキシルアミン1塩酸(0.14 g, 1.9 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。さらに塩化ヒドロキシアニモニウム(0.19 g, 2.8 mmol)を加え、室温で1時間、60℃で6.5時間反応させた。反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:2)で精製し、標題化合物(0.25 g)を無色粉末として得た。

融点159.0~160.0℃

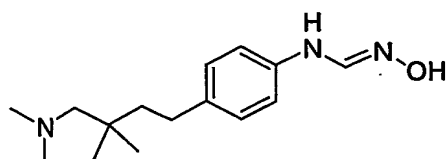
#### 実施例8

N-{4-[3-(5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサネ-2-イル)プロピル]フェニル}-N'-ヒドロキシホルムアミジンの製造

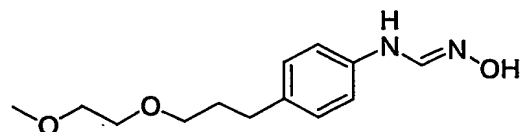
エチル 4-ニトロシンナメートの代わりに4-(4-ニトロフェニル)ブチリックアシドを出発原料に用いて実施例7と同様な方法にて標題化合物を合成した。

融点138.0~140.0℃(無色粉末)

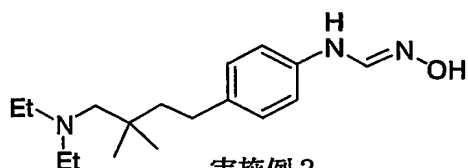
実施例1~8で合成した化合物の構造式を以下に示す。



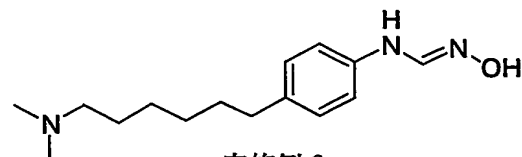
実施例 1



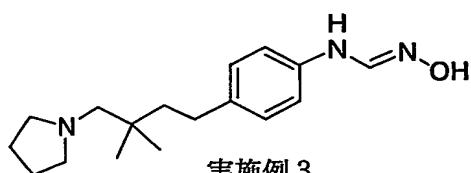
実施例 5



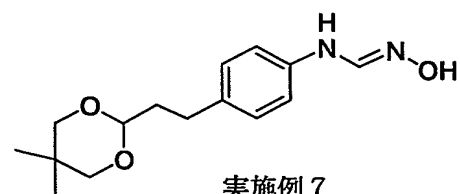
実施例 2



実施例 6



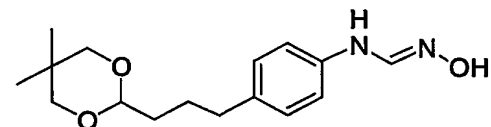
実施例 3



実施例 7



実施例 4



実施例 8

#### 試験例 [ヒト腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用]

上記表記載の化合物について、20-HETE 産生阻害作用を試験した。

本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 474 頁, 1994 年に記載の方法に準拠して行った。

DMSO で  $1 \mu\text{M}$  に調製した被験薬溶液を、5 mM の塩化マグネシウム及び 1 mM のエチレンジアミンテトラアセティックアシッド ジソディウムソルト (EDTA) を含む 50 mM の 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (MOPS) (pH 7.4) 緩衝液に加え、酵素源としてヒト腎ミクロソーム画分 (Human Cell Culture Center, Anatomic Gift Foundation)、基質として [5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15] トリチウム-アラキドン酸、そして補酵素として NADPH を添加し、37 度で 1.5 時間反応させた。反応液にギ酸

を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル（終濃度 50 %）を加えた。ODS カラム（バイオシル C 18, バイオラッド社製）を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用いて 20-HETE の産生量を測定した。化合物無添加時の 20-HETE の産生量を 100 % とし、化合物を添加した時の 20-HETE 産生が 50 % 阻害される化合物濃度（ $IC_{50}$  値）を算出した。その結果について表 1 に示す。

表 1

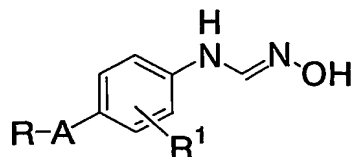
化合物	$IC_{50}$ (nM)
実施例 1 の化合物	10.5

#### 産業上の利用可能性

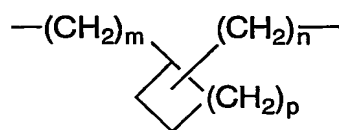
本発明に係る化合物は 20-HETE 産生阻害作用を有し、ヒト及び動物における 20-HETE が関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

## 請求の範囲

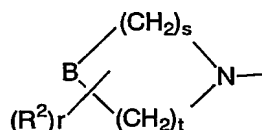
## 1. 式



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又はハロゲン原子を示し、 $A$ は $C_{1-10}$ アルキレン基又は式

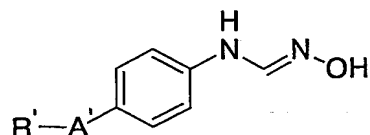


(式中、 $m$ 、 $n$ 及び $p$ は各々0～4の整数を示す。)で表される基を示し、 $R$ は $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換されたジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ基又は式



(式中、 $s$ 及び $t$ は各々1～4の整数を示し、 $B$ はメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換された窒素原子、フェニル基で置換された窒素原子又はベンジル基で置換された窒素原子を示し、 $R^2$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、 $r$ は0～2の整数を示す。)で表される基を示す。)で表される $N$ -ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

## 2. 式



(式中、 $A'$ は $C_{1-10}$ アルキレン基であり、 $R'$ は $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ

基、ピロリジニル基、ジオキサニル基、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換されたジオキサニル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ基である。)で表されるN-ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. 請求の範囲1又は2記載のN-ヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

4. 20-HETE 産生酵素阻害剤である請求項3記載の医薬。

5. 腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬である請求項3記載の医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11603

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/14, C07D295/12, 319/06, A61K31/155, 31/357, 31/40,  
A61P9/00, 13/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/14, C07D295/12, 319/06, A61K31/155, 31/357, 31/40,  
A61P9/00, 13/12, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1226819 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 31 July, 2002 (31.07.02), & WO 01/32164 A1 & AU 759604 A	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 October, 2003 (21.10.03)

Date of mailing of the international search report  
11 November, 2003 (11.11.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C259/14、C07D295/12、319/06、  
A61K31/155、31/357、31/40、  
A61P9/00、13/12、43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C259/14、C07D295/12、319/06、  
A61K31/155、31/357、31/40、  
A61P9/00、13/12、43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1226819 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2002.07.31 & WO 01/32164 A1 & AU 759604 A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.10.03

国際調査報告の発送日

11.11.2003

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3443